

**Письменный отзыв официального рецензента  
на диссертацию Садыковой Алтынай Женисовны на тему: «Предикторы острого почечного повреждения у новорожденных с врожденными пороками развития», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100- «Медицина»**

№п/п	Критерии	Соответствие критериям (необходимо отметить один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>1) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</p> <p>2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы)</p> <p>3) <b>Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</b></p>	<p>Диссертационная работа выполнена в соответствии приоритетным направлениям согласно Посланию Президента Республики Казахстан Токаева К.К. народу Казахстана от 2 сентября 2019 года "Конструктивный общественный диалог – основа стабильности и процветания Казахстана", а также Государственной программы развития «Денсаулық» Республики Казахстан на 2020 – 2025 годы одним из целевых стратегических индикаторов реализации которой является снижение показателя младенческой смертности (Постановление Правительства Республики Казахстан от 12 октября 2021 года № 725), в структуре которой смертность от ВПР занимает важное значение.</p> <p>Более того, тема диссертационной работы соответствует приоритетному направлению развития науки - «Наука о жизни и здоровье», утвержденной Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан.</p>
2.	Важность для науки	Работа <b>вносит/не</b> вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта	Научно-теоретическая ценность данной работы определяется оригинальностью исследования, которое выполнено впервые в Казахстане. Диссертационная работа Садыковой А.Ж. вносит существенный вклад в науку,

			<p>важность которого доказана и обоснована полученными результатами исследования в неонатальной нефрологии и реаниматологии.</p> <p>Значимость исследования в рамках диссертации определяется и тем, что было изучены особенности Остро́го повреждения почек (ОПП) у приоритетной группы пациентов с ВПР ЖКТ и ВПС. Актуальность данной темы подтверждена результатами первого этапа ретроспективного исследования, проведенного диссертантом, целью которого было проведение анализа данных 7904 пациентов с зарегистрированными случаями ВПР по 18 регионам Казахстана за 5 лет (2015-2019 гг.) на основании ежегодного статистического сборника «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения» РЦРЗ, где были выделены часто встречаемые пороки в Казахстане, это ВПР ЖКТ и ВПС, рождаемость и смертность которых остается еще высокой в сравнении с странами Европы. Также впервые в Казахстане получены данные о частоте и причинах ОПП у пациентов с ВПР.</p> <p>Работа важна и тем, что были изучены и установлены предикторы ОПП: клиничко-лабораторные, доступные нашему практическому здравоохранению, а также с применением нового мочевого биомаркера ОПП uNGAL у 80 пациентов с ВПР в до и послеоперационном периоде. В результате работы были разработаны 2 алгоритма ранней диагностики ОПП у новорожденных с ВПР ЖКТ и ВПС, которые имеют высокую практическую значимость и будут применяться в неонатологической практике, что снизит риск развития ОПП в периоперационном периоде.</p>
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <b>Высокий;</b> 2) Средний;	Хотелось бы отметить высокий уровень самостоятельности соискателя, который отражается в выборе актуальной тематики исследования, логично поставленной цели и задачам исследования. Автором была проведена



		<p>3) Низкий; 4) Самостоятельности нет</p>	<p>следующая работа: выбор, обоснование направления исследования; создание дизайна исследования; организация и проведение всех его этапов; сбор, обработка и анализ данных; оформление, представление и обсуждение результатов диссертации. Лично автором проведен кропотливый сбор лабораторного материала каждого пациента на всех этапах наблюдения (четырекратно-до операции, на 1 сутки, 3 и 7 сутки после операции).</p> <p>На первом этапе проведен подробный анализ всех случаев ВПР в Казахстане за 5 лет, в результате опубликована статья в зарубежном рецензируемом журнале. На втором этапе самостоятельно проведён анализ 146 медицинских карт новорожденных пациентов с ВПР за 5 лет.</p> <p>На третьем этапе автором проведено проспективное исследование 80 новорожденных с ВПР в до и послеоперационном периоде. Проведена статистическая обработка всех результатов исследования, формулировка выводов, заключения, практических рекомендаций, разработка двух алгоритмов принадлежит автору.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <b>Обоснована;</b> 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.</p>	<p>Диссертационная работа Садыковой А.Ж. на современном этапе приобретает не только большую значимость, но и высокую востребованность в полученных результатах исследования по выявлению клинико-лабораторных предикторов, а также ценности нового теста мочевого биомаркера uNGAL в ранней диагностике ОПП у пациентов с ВПР, т.к смертность от ВПР в Казахстане имеет высокие показатели и не имеет тенденции к снижению.</p> <p>А также принимая во внимание актуальность, малоизученность проблемы ОПП в популяции новорожденных после хирургических операций, не выраженность клинической симптоматики, изучение клинико-лабораторных предикторов, отсутствие широкого применения ранних биомаркеров ОПП,</p>

			<p>как uNGAL, поиск и усовершенствование новых подходов в предиктивной диагностике ОПП, представляет особый интерес для практического здравоохранения.</p> <p>Результаты данного научного исследования позволят в ранние сроки диагностировать ОПП и своевременно начать терапию с целью предупредить ренальные необратимые процессы и риск летальности у новорожденных с хирургической патологией.</p>
		<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <p><b>1) Отражает;</b>  <b>2) Частично отражает;</b>  <b>3) Не отражает</b></p>	<p>Основное содержание диссертации полностью соответствует заявленной теме и основной цели- изучению особенностей острого повреждения почек у новорожденных с врожденными пороками развития на основе определения предикторов его развития.</p> <p>В первой главе приведен анализ и обзор новых литературных данных по теме, в том числе и о новых подходах в ранней диагностике ОПП с описанием применения новых биомаркеров. Во второй главе подробно отражены материалы и методы исследования. В третьей главе представлены результаты собственных исследований с применением статистической обработки на программе SPSS 22.0, которые иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков - 62 таблицами и 61 рисунками. Далее представлено заключение, выводы и практические рекомендации.</p>
		<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p> <p><b>1) соответствуют;</b>  <b>2) частично соответствуют;</b>  <b>3) не соответствуют</b></p>	<p>Цель исследования - изучение особенностей острого повреждения почек у новорожденных с врожденными пороками развития на основе определения предикторов его развития.</p> <p>соответствуют теме диссертации. Поставленные 5 задач последовательно обеспечивают решение поставленной цели и их выполнение подтверждено соответствующими выводами.</p>
		<p>4.4 Все разделы и положения диссертации</p>	<p>Все разделы и положения данной диссертации являются логически взаимосвязанными и имеют свою</p>



<p>логически взаимосвязаны:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) полностью взаимосвязаны;</li> <li>2) взаимосвязь частичная;</li> <li>3) взаимосвязь отсутствует</li> </ol>	<p>последовательность, написаны единолично, имеет внутреннее единство. В диссертации прослеживается порядок, характеризуется обоснованным достаточным выбором материала и методов исследования и статистических методов анализа результатов, что соответствует поставленным целью и задачам исследования.</p> <p>Каждая задача соответствует выводу и раскрывает полученные результаты.</p> <p>Так, результаты по выполнению задачи 1- Изучить структуру ВПР в Республике Казахстан и установить причины, частоту и стадии развития ОПП у новорожденных с ВПР, обобщены в выводе 1: В структуре ВПР у новорожденных в Казахстане чаще встречаются ВПС и ВПР ЖКТ, среди которых высок риск развития ОПП. Установленная частота развития ОПП у новорожденных с ВПР ЖКТ и ВПС составила 58%. Согласно neonatal mKDIGO чаще всего развивалась 1 стадия ОПП. У новорожденных с ВПР ЖКТ и ВПС: 1 стадия - 47,5% и 50%, 2 стадия – 31,5% и 25%, 3 стадия - 21% и 25% соответственно.</p> <p>Задача 5 - Разработать алгоритмы ранней диагностики ОПП у новорожденных с ВПР была выполнена и ее результаты были представлены в выводе 5.</p>
<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) критический анализ есть;</li> <li>2) анализ частичный;</li> <li>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</li> </ol>	<p>Разработанные автором алгоритмы ранней диагностики ОПП у пациентов с хирургической патологией с применением клиничко-лабораторных предикторов, с включением пороговых значений нового биомаркера ОПП, таких как uNGAL обоснованы более высокой чувствительностью при оценке на ранних этапах распознавания ОПП. Специфичность нового теста сравнена с «золотым» стандартом-креатинином и мочевиной с помощью новых видов статистической обработки как ROC-анализ, PPV(positive predictive value), что подтверждено проведением корреляционных связей между креатинином ,мочевиной и СКФ, которому посвящены 2</p>

			отдельные подглавы диссертации. В разделе «закключение» проведен критический анализ опубликованных результатов в сравнении с материалами зарубежных и отечественных публикаций по данной тематике и дана оценка с традиционными методами диагностики.
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? <b>1) полностью новые;</b> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Полученные результаты в рамках исследования отличаются выраженной степенью новизны в установлении впервые данных по частоте ВПР в РК за 5 лет, выявлении впервые данных по частоте и причинам ОПП у пациентов с ВПР. И разработанные алгоритмы ранней диагностики ОПП у новорожденных с ВПР с включенными пороговыми уровнями uNGAL и установленными клиническими предикторами ОПП также являются новыми для практического здравоохранения Казахстана.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми? <b>1) полностью новые;</b> <b>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</b> 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Актуальность темы исследования доказала научную новизну результатов и выводов. Все выводы являются новыми и отражают результаты. На уровне Казахстана данные выводы являются новыми, установлены впервые. Выводы находят согласование с результатами опубликованных ранее исследований в рецензируемых медицинских журналах. Выводы отражают поставленные задачи исследования.
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: <b>1) полностью новые;</b> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Предложенные автором технические, экономические и управленческие решения являются новыми и обоснованными, т.к. данный маркер является малоинвазивным, а предложенные алгоритмы являются новыми для здравоохранения Казахстана. Новизна разработанных двух алгоритмов подтверждены авторскими свидетельствами: 1. «Алгоритм ранней диагностики ОПП у новорожденных с ВПР ЖКТ» (№ 32253 от 3 февраля 2023 г.), 2. «Алгоритм ранней диагностики ОПП у новорожденных



			с ВПС» ( № 32254 от 3 февраля 2023 г.). Имеется 4 акта внедрения на уровне 4-х отделений неонатальной реанимации г.Алматы.
6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы <b>основаны</b> /не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)	Основные научные положения диссертационной работы, полученные результаты и выводы обоснованы и достоверны, что подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов с ВПР. Полученные выводы основаны на весомых научно обоснованных доказательствах с применением современных методов исследования. Полученные результаты статистически достоверны, основанные на статистическом анализе с применением современных методов биостатистики.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: 7.1 Доказано ли положение? <b>1) доказано;</b> 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; <b>2) нет</b> 7.3 Является ли новым? <b>1) да;</b> 2) нет 7.4 Уровень для применения:	В данном диссертационном исследовании выдвинутые на защиту основные положения являются новыми, не встречающихся в отечественных и зарубежных источниках. Каждый пункт положения сформирован на основных полученных результатах, построенных по задачам, доказан и раскрывает отдельную научную задачу диссертации. Положения имеют собственные теоретические выводы и широкое применение в практическом здравоохранении. В положении 1 указано, что в структуре ВПР по Республике Казахстан высока рождаемость ВПС и ВПР ЖКТ по сравнению с другими видами пороков, которые формируют основную группу риска по частоте развития опасных патологических состояний в периоперационном периоде доказано результатами проведенного ретроспективного анализа 7904 случаев по 18 регионам Казахстана за 5 лет. В положении 2 о высокой частоте ОПП у новорожденных с ВПР и в 66-86% преренальной этиологии доказано

		<p>1) узкий; 2) средний; <b>3) широкий</b></p> <p>7.5 Доказано ли в статье? <b>1) да;</b> 2) нет</p>	<p>полученными результатами проведенного ретроспективного анализа 146 медицинских карт.</p> <p>Положения 3, 4, 5 подтверждены результатами проведенного проспективного исследования 80 пациентов с ВПР, где доказана более высокая чувствительность и специфичность биомаркера uNGAL в сравнении с «золотым стандартом» и установлены клиничко-лабораторные предикторы, которые вошли в разработанные алгоритмы ранней диагностики ОПП у данного контингента детей.</p> <p>Доказательства новизны научных положений представлена в опубликованных статьях: 14 научных работах, из них 1 статья опубликована в журнале, индексируемом базами Scopus и Thomson Reuters и имеющая процентиль выше 25% на момент публикации(33 процентиль); 4 статьях опубликованных в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК, в 9 публикациях в материалах международных зарубежных конференций.</p>
8.	<p>Принцип достоверности источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана <b>1) да;</b> 2) нет</p> <p>8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик</p>	<p>Методология диссертационного исследования достаточно подробно описана в главе «Методы исследования», где последовательно приведен сначала дизайн исследования (комбинированное ретро и проспективное исследование) и методы исследования с помощью которых проведено исследование, техника определения биомаркера uNGAL по ИФА. Методологическое обеспечение и планирование диссертации полностью соответствует требованиям Комитета по обеспечению и контролю в сфере образования и науки МОН РК.</p> <p>Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной</p>



<p>обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:</p> <p>1) да; 2) нет</p>	<p>информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2007. Статистический анализ осуществлялся с использованием программного обеспечения SPSS (версия 22.0, IBM SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США).</p> <p>Статистический анализ структуры ВПП проводили с использованием однофакторного (без корректировки) и многомерного (с корректировкой) анализов.</p> <p>Специфичность и чувствительность теста uNGAL была подтверждена проведением ROC анализа, positive predictive value.</p>
<p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента):</p> <p>1) да; 2) нет</p>	<p>Основные положения и выводы диссертационной работы доказаны и подтверждены результатами проведенного исследования.</p>
<p>8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p>	<p>Все утверждения подтверждены ссылками на новую актуальную и достоверную научную литературу и не содержат предположений.</p>
<p>8.5 Используемые источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора</p>	<p>Список использованной литературы содержит 130 источников, из которых не менее 75% глубиной поиска не более 5 лет, преимущественно зарубежных авторов. Библиографический</p>

			<p>список позволил соискателю обосновать актуальность исследования и поиск новых методов ранней диагностики ОПП у новорожденных с ВПР.</p>
9	Принцип практической ценности	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:</p> <p>1) да; 2) нет</p>	<p>Результаты исследований могут быть рекомендованы для внедрения в протоколы диагностики РК по ОПП, а также использоваться в специальных обучающих программах и учебных пособиях по соответствующей теме у резидентов неонатологов, реаниматологов.</p> <p>Планируется выпуск методических рекомендаций, монографии по данной теме.</p>
		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p> <p>1) да; 2) нет</p>	<p>Практическое значение диссертации докторанта Садыковой А.Ж. заключается в разработанных алгоритмах ранней диагностики ОПП у новорожденных с ВПР ЖКТ и ВПС, которые будут применяться в неонатологической практике, что снизит риск развития ОПП в периоперационном периоде и снизит риск летальности в данной группе пациентов.</p>
		<p>9.3 Предложения для практики являются новыми?</p> <p>1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Предложенные практические рекомендации по результатам исследования направлены на решение раннего выявления ОПП у пациентов с хирургической патологией в периоперационном периоде и являются новыми для Казахстана, а именно:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Высокая распространенность ВПР кровообращения и желудочно – кишечного тракта по сравнению с другими пороками требует совершенствования методов пренатальной диагностики и работы пренатальных консилиумов.</li> <li>2. С целью раннего выявления ОПП и своевременной оценки тяжести состояния новорожденного с ВПР рекомендуется внедрить в неонатологическую практику классификацию neonatal modified KDIGO (2016).</li> <li>3. Биомаркер uNGAL ранний предиктор ОПП у новорожденных, является наиболее высокочувствительным и</li> </ol>



			<p>специфичным методом по сравнению со стандартными диагностическими тестами, в связи с чем рекомендуется его включение в клинические протоколы и применение в практическом здравоохранении.</p> <p>4. Возможность определения биомаркера uNGAL в моче, дает преимущество этому методу как малоинвазивного, безопасного и минимизирующего риск травматизации новорожденного ребенка.</p> <p>5. Разработанные алгоритмы ранней диагностики ОПП для новорожденных с ВПР ЖКТ и ВПС будут полезны врачам практического здравоохранения для правильной оценки риска развития или формирования ОПП в периоперационном периоде с учетом новых подходов диагностики и прогнозирования.</p>
10.	<p>Качество написания и оформления</p>	<p>Качество академического письма:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>высокое;</b></li> <li>2) среднее;</li> <li>3) ниже среднего;</li> <li>4) низкое.</li> </ol>	<p>Качество академического письма в диссертации Садыковой А.Ж. является научным. Правила оформления и научный стиль изложения выдержаны в каждой главе и подглавах.</p> <p>Диссертация содержит традиционные разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованных источников и приложения. Работа иллюстрирована 61 рисунками и 62 таблицами.</p> <p>Полученные автором результаты являются достаточно новыми, обоснованными и достоверными для практического здравоохранения, особенно для врачей реаниматологов, выхаживающих пациентов с хирургической патологией в Отделениях реанимации.</p> <p>Тема является очень актуальной, поскольку смертность в периоперационном периоде у новорожденных ВПР по-прежнему остается высокой, и в том числе высок риск развития ОПП, которая может стать причиной летального</p>

исхода.

В диссертационной работе отражен четкий отбор пациентов в виде критериев исключения и включения.

Установлена корреляционная связь между креатинином и uNGAL, у 42 % новорожденных с ВПР ЖКТ и в 37% у пациентов с ВПС, ОПП в 1-е сутки после операции наблюдался наибольший пик повышения в моче uNGAL, тогда как максимальное повышение креатинина наблюдалось только на 3,7-е сутки после операции. Диагноз ОПП был бы пропущен, если бы оценивался только креатинин сыворотки.

А также отсутствие корреляционной связи между СКФ и uNGAL еще раз доказывает, что у новорожденных, в связи с недостаточной зрелостью почек, не информативно проведение расчета СКФ.

Проведенный ROC-анализ подтвердил более высокую чувствительность и специфичность биомаркера uNGAL, что позволяет его использовать в качестве перспективного диагностического теста ранней диагностики ОПП у новорожденных в сравнении с «золотым стандартом» сывороточным креатинином. Наиболее высокая чувствительность (в среднем 80%) и специфичность (в среднем 90%) uNGAL в дооперационном периоде позволяет прогнозировать формирование ОПП у новорожденных с ВПР и выбрать своевременную дальнейшую тактику ведения пациента.

А также биомаркер uNGAL в комплексе с выявленными клинико-лабораторными предикторами (протеинурия, повышение лактата, снижение ПЧД до 1,2 мл/кг/час) могут применяться для предиктивной диагностики ОПП у новорожденных с ВПР.

Замечания: принципиальных замечаний нет.

Вопросы: 1. Проводили ли Вы в своем исследовании подсчет фракционной экскреции электролитов?



2. Каковы результаты проведения перитонеального диализа у пациентов с ВПС?

3. Были ли инфекционные осложнения у исследуемых пациентов и на какие сутки они развивались?

Диссертационная работа Садыковой Алтынай Женисовны на тему «Предикторы острого почечного повреждения у новорожденных с врожденными пороками развития», выполненная по специальности 6D110100- «Медицина», является законченной, самостоятельно выполненной научной работой, соответствует всем требованиям к диссертационным работам на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100- «Медицина».

**Официальный рецензент:**

Врач анестезиолог детский высшей категории,  
доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии  
детской анестезиологии и интенсивной терапии

Харьковский национальный медицинский университет

Адрес: Украина, 61022, г. Харьков, пр. Науки 4

Телефон: +380665233213

E-mail: mgeorgiyants@gmail.com



*M. W. E.*

**Георгиянц Маринэ Акоповна**